



(19)

(11) Publication number:

56061311 A

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(21) Application number: **54138506**(51) Intl. Cl.: **A61K 9/22 A61K 9/24**(22) Application date: **25.10.79**

(30) Priority:

(43) Date of application
publication: **26.05.81**(84) Designated contracting
states:(71) Applicant: **FUJISAWA PHARMACEUT CO
LTD**(72) Inventor: **HATA TAKEHISA
NISHIMURA KENICHI
YASUMURA MITSURU**

(74) Representative:

**(54) THIAL AMIDE OR
PROLONGED
PHARMACEUTICAL
PREPARATION
COMPRISING ITS SALT**

(57) Abstract:

PURPOSE: A prolonged
pharmaceutical preparation having a
delayed solubility of thial amide,
comprising thial amide or its salt and a
prolongably dissolving substance.

CONSTITUTION: A prolonged
pharmaceutical preparation comprising
a prolongably dissolving composition
containing thial amide or its salt, or
comprising a quickly dissolving
composition containing thial amide or
its salt and a prolongably dissolving
composition containing thial amide or
its salt. An adjuvant for elution which
is used in the prolongably dissolving
composition comprises a substance
(e.g., ethyl cellulose) slightly soluble
in water and a water-soluble substance
(e.g., macrogol). Thial amide and its

BEST AVAILABLE COPY

salt is used as nonsteroid or nonphyrine basic anodyne or anti-inflammatory drug (commercial solantal tablet), its blood concentration is reduced quickly short time after administration and it is excreted in the urine. Its conversion to the prolongably dissolving composition improves prolonged effect.

COPYRIGHT: (C)1981,JPO&Japio

5

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑭ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—61311

⑮ Int. Cl.³
A 61 K 9/22
9/24

識別記号 庁内整理番号
7057—4 C
7057—4 C

⑯ 公開 昭和56年(1981) 5 月26日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑰ チアラミドまたはその塩を含有する持続性製剤

⑱ 発明者 西村健一
高槻市城南町2—22—12

⑲ 特 願 昭54—138506

⑳ 発明者 安村満
西宮市松園町10—16

㉑ 出 願 昭54(1979)10月25日

㉒ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社

㉓ 発明者 秦武久

大阪市東区道修町4丁目3番地

向日市寺戸町西垣内13—7

㉔ 代理人 弁理士 青木高

明 細 書

1 発明の名称

チアラミドまたはその塩を含有する持続性製剤

2 特許請求の範囲

(1) チアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物とチアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物とからなることを特徴とする持続性製剤。

(2) 遅溶性組成物部分に溶出調節剤として、水に難溶性の物質と水に可溶性の物質とを含有する特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

(3) 溶出調節剤がエチルセルロースとマクロゴールである特許請求の範囲第(2)項記載の製剤。

(4) 遅溶性組成物の外部を速溶性組成物で被覆した構造を有する特許請求の範囲第(3)項記載の製剤。

(5) 有被覆である特許請求の範囲第(4)項記載の製剤。

3. 発明の詳細な説明

遅溶性組成物からなるか、またはチアラミドまたはその塩を含有する

この発明はチアラミドまたはその塩を含有する持続性製剤に関するものであり、さらに詳細にはチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物とチアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物とからなる持続性製剤に関するものである。

チアラミドおよびその塩類の中、例えば塩酸チアラミドは非常に吸収性に優れた(人での経口投与で1時間以内に最高血中濃度に達する)非ステロイド・非ビリン系の塩基性鎮痛・抗炎症剤として常用され、コーティング剤として常用されている。しかしながら、排泄が速く(約24時間で90%以上が主に尿中に排泄される)、血中濃度は投与後短時間で低下するので、投与回数を多くする必要があった。この発明者等は上記欠点のない製剤について種々の検討をした結果、チアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物とチアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物とからなる持続性製剤を見い出すことにより上記欠点のないこの発明を完成した。即ち、この発明の製剤によれば、血中濃度を長時間高濃度に保つことが

遅溶性組成物からなるか、またはチアラミドまたはその塩を含有する

できるので、少ない投与量でより有効な治療効果を得ることができる。

この発明の製剤の主薬中、チアミドの塩としては塩酸塩が挙げられるが、これに限定されるものではなく、塩類として許容されうるものはすべて使用することができる。

この発明の製剤のチアミドまたはその塩を含有する速溶性組成物部分としては、例えば、細粒、顆粒、錠剤等の通常の経口投与する際に使用される速溶性の処方であればよく、錠剤の場合には市販のソランゲール錠剤と同様でよい。

またこの発明の製剤のチアミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物部分としては、溶出調節剤（好ましくは、水に難溶性の物質と水に可溶性の物質との混合物）を含有していればよく、剤形は特に限定されないが、錠剤として使用するのが好ましい。

この発明の溶出調節剤として使用される水に難溶性の物質としては、例えばエチルセルロース、セルロースアセテート等のセルロース誘導体、バ

- 8 -

好ましい。また、この発明のチアミドまたはその塩の配合量は適宜選択できるが、例えば塩酸チアミドの場合には、速溶性組成物の全量に対して40～70%、好ましくは50～60%程度配合し、また遅溶性組成物の全量に対して10～80%、好ましくは10～20%配合し、速溶性組成物に含有される塩酸チアミドと遅溶性組成物に含有される塩酸チアミドの配合割合は約1:2～2:1程度が好ましい。

この発明の製剤は、その剤形に応じて、いずれも常法により製造することができる。例えば錠剤として乳糖、デンプン、白糖等、結合剤としてデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニールピロリドン、ゼラチン等、崩壊剤としてアビスル、デンプン、カルボキシメチルセルロース等、増溶剤としてタルク、ステアリン酸マグネシウム等が使用されるが、もちろんこれらに限定されるものではない。

次にこの発明の実施例で得られた製剤と市販の製剤との溶出試験および血中濃度試験の結果を示

- 5 -

と記すチアミドまたはその塩を含有する速溶性組成物部分とチアミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物部分とからなるこの発明の製剤の剤形は特に限定されず、両者を含みさえすればよいが、好ましくは遅溶性組成物部分を内核とし、その外部を速溶性組成物で被覆した構造を有するのが良い。この発明の製剤の速溶性組成部分に含有される溶出調節剤の量はその種類により適宜選択されるが、例えばエチルセルロースとマクロゴールとを使用する場合には、速溶性組成部分の全重量に対しエチルセルロースの1～40%（重量%、以下同じ）（より好ましくは2～30%、さらに好ましくは5～20%）とマクロゴールの1～30%より好ましくは2～25%）とを併用するのが

好ましい。また、この発明のチアミドまたはその塩の配合量は適宜選択できるが、例えば塩酸チアミドの場合には、速溶性組成物の全量に対して40～70%、好ましくは50～60%程度配合し、また遅溶性組成物の全量に対して10～80%、好ましくは10～20%配合し、速溶性組成物に含有される塩酸チアミドと遅溶性組成物に含有される塩酸チアミドの配合割合は約1:2～2:1程度が好ましい。

- 4 -

す。

溶出試験

この発明の実施例1で得られた製剤と市販のコーティング錠剤（100mg錠）とを用いて、USP XIX 装置（100 r.p.m.）に溶出液として先ずJ P II 第1液を使用し、1時間後からJ P II 第2液を用い溶出試験を行なった結果を（表1）に示す。

（表 1）

製 剤 名	溶 出 率 (%)															
	5分	10分	15分	20分	30分	40分	50分	1時	2時	3時	4時	5時	6時	7時	8時	9時
本発明の製剤	—	80	—	84	86	87	88	89	56	68	76	82	86	90	93	—
市販の製剤	85	68	92	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

血中濃度試験

この発明の実施例1で得られた製剤1錠と市販のコーティング錠剤（100mg錠）1錠とをそれぞれ8匹のビーグル犬に投与後、血中のチアミド濃度をガスクロマトグラフィーにより測定した結果を（表2）に示す。

- 6 -

(表 2)

製 剤 名	血中のチアラミド濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)					
	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間
本発明の製剤	0.5	8.0	4.0	2.9	2.5	2.4
市販の製剤	1.6	4.8	2.7	0.4	0.4	0.8

次にこの発明を実施例により説明する。

実施例 1

(イ) 塩酸チアラミドを含有する速溶性組成物部分
の製法

塩酸チアラミド(5.5重量部)、エチルセルロース(1.5重量部)および乳糖(2.2重量部)を16メッシュの篩にかけ10分間混合後、マクロゴール6000(7重量部)を9.0%V/Vエタノール水溶液に溶解した液を混合液として、混合する。これを40℃で10時間通風乾燥し、整粒後(粒度分布は約800 μ ~50 μ)ステアリン酸マグネシウム(1重量部)と混合し、打錠用粒状物とした後、1錠当り200 μ に調整する。

(ロ) 塩酸チアラミドを含有する速溶性組成物部分

- 7 -

エチルセルロース	5重量部	8重量部	2.2重量部
乳 糖	9.2重量部	2.9重量部	1.5重量部

実施例 3

実施例1および2において塩酸チアラミドを含有する速溶性組成物部分の製造の際に、エタノール水溶液として、8.0%または8.5%V/Vエタノール水溶液を使用した。

実施例 4

実施例1において、実施例1(イ)で得られた錠剤を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(7.4重量部)、トリアセチン(0.4重量部)、イソプロピルアルコール(46.1重量部)およびジクロロメタン(46.1重量部)からなるコーティング液で、1錠当りの被覆固型分の重量が4.0 μ になるまでスプレーコーティングしたものを使用した。

- 9 -

の製法

塩酸チアラミド(14.8重量部)、乳糖(8.7重量部)およびコンスパーチ(1.7重量部)を混合後、メトローズ(1重量部)を蒸留水に溶解した液を混合液として、混合する。これを乾燥、整粒後ステアリン酸マグネシウム(0.7重量部)と混合し、粒状物を製する。

速溶性組成物部分と遅溶性組成物部分とを含有する錠剤の製法

上記(イ)で得られた錠剤を内核とし、これを取り巻くように上記(ロ)で得られた粒状物を外層に配し、プレスコート打錠機で1錠当り550 μ の有機錠を製造する。この有機錠を、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(7重量部)およびエタノール(9.9重量部)からなるコーティング液で1錠当りの被覆固型分の重量が1.0 μ になるまでスプレーコーティングする。

実施例 2

実施例1において塩酸チアラミドを含有する速溶性組成物部分の製造の際に、エチルセルロースおよび乳糖の量を下記の通り変えて使用した。

- 8 -

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁護士 青木

昭和 56 年 1 月 26 日

特許庁長官 島 田 春 樹 殿

1. 事 件 の 表 示

昭和 54 年特許願第 158506 号

2. 発 明 の 名 称

チアラミドまたはその塩を含有する持続性製剤

3. 補正をする者

特許出願人

大阪市東区通船町 4 丁目 3 番地

(524) 藤沢薬品工業株式会社

代表者 藤 澤 友 吉 郎

4. 代 理 人

〒 532

大阪市淀川区加島 2 丁目 1 番 6 号

藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内

(6300) 赤 坂 士 曹 木 高

5. 補 正 の 対 象

明細書の全文

6. 補 正 の 内 容

明細書の全文を別紙の通り訂正します。

5. 発明の詳細な説明

この発明はチアラミドまたはその塩を含有する持続性製剤に関するものであり、さらに詳細にはチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物からなるかまたはチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物とチアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物とからなる持続性製剤に関するものである。

チアラミドおよびその塩類の中、例えば塩酸チアラミドは非常に吸収性に優れた(人での経口投与で1時間以内に最高血中濃度に達する)非ステロイド・非ピリン系の塩基性鎮痛・抗炎症剤として使用され、コーティング剤として採用されている。しかしながら、排泄が速く(約24時間で90%以上が主に尿中に排泄される)、血中濃度は投与後短時間で低下するので、投与回数を多くする必要があった。この発明者等は上記欠点のない製剤について種々の検討をした結果、チアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物からなるか、またはチアラミドまたはその塩を含有する速

1. 発明の名称

チアラミドまたはその塩を含有する持続性製剤

2. 特許請求の範囲

(1) チアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物からなるか、またはチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物とチアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物とからなることを特徴とする持続性製剤。

(2) 遅溶性組成物部分に溶出調節剤として、水に難溶性の物質と水に可溶性の物質とを含有する特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

(3) 溶出調節剤がエチルセルロースとマクロゴールである特許請求の範囲第(2)項記載の製剤。

(4) 遅溶性組成物の外部を速溶性組成物で被覆した構造を有する特許請求の範囲第(3)項記載の製剤。

(5) 有核錠である特許請求の範囲第(4)項記載の製剤。

- 1 -

溶性組成物とチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物とからなる持続性製剤を見出すことにより上記欠点のないこの発明を完成した。即ち、この発明の製剤によれば、血中濃度を長時間高濃度に保つことができるので、少ない投与量でより有効な治療効果をあげることができる。

この発明の製剤の主薬の中、チアラミドの塩としては塩酸塩が挙げられるが、これに限定されるものではなく、区画として許容されうるものはすべて使用することができる。

この発明の製剤のチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物部分としては、例えば、細粒、顆粒、錠剤等の通常の経口投与する際に使用される速溶性の処方であればよく、錠剤の場合には市販のソランクール錠剤と同様でよい。

またこの発明の製剤のチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物部分としては、溶出調節剤(好ましくは、水に難溶性の物質と水に可溶性の物質との混合物)を含有していればよく、剤形は特に限定されないが、錠剤として使用するの

が好ましい。

この発明の溶出調節剤として使用される水に難溶性の物質としては、例えばエチルセルロース、セルロースアセート等のセルロース誘導体、パフフィン等が挙げられ、また水に可溶性の物質としては、例えばマクロゴール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられるが、もちろんこれらに限定されるものではない。

上記チアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物部分からなるこの発明の製剤の剤形は特に限定されず、また上記チアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物部分とチアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物部分とからなるこの発明の製剤の剤形は特に限定されず、両者を含みさえすればよいが、好ましくは速溶性組成物部分を内核とし、その外部を速溶性組成物で被覆した構造を有するのが良い。この発明の製剤の速溶性組成物部分に含有される溶出調節剤の量はその種

類により適宜選択されるが、例えばメチルセルロースとマクロゴールとを使用する場合には、速溶性組成物の全重量に対しエチルセルロースの1～40%（重量%、以下同じ）（より好ましくは2～30%、さらに好ましくは5～20%）とマクロゴールの1～30%より好ましくは2～25%とを併用するのが好ましい。また、この発明のチアラミドまたはその塩の配合量は適宜選択できるが、例えば塩酸チアラミドの場合には、速溶性組成物の全量に対して40～70%、好ましくは50～60%程度配合し、また速溶性組成物の全量に対して10～50%、好ましくは10～20%配合し、速溶性組成物に含有される塩酸チアラミドと速溶性組成物に含有される塩酸チアラミドの配合割合は約1：2～2：1程度が好ましい。

この発明の製剤は、その剤形に応じて、いずれも常法により製造することができる。例えば錠形剤として乳糖、デンプン、白糖等、結合剤としてブナ、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビ

～4～

ニールピロリドン、ゼラチン等、崩壊剤としてアビスル、デンプン、カルボキシメチルセルロース等、滑沢剤としてタルク、ステアリン酸マグネシウム等が使用されるが、もちろんこれらに限定されるものではない。

次にこの発明の実施例で得られた製剤と市販の製剤との比較試験の結果を示す。

1. 溶出試験（その1）

この発明の実施例1（または4で得られた製剤と市販のコーティング錠剤（100mg錠）とを、USP XX 試験（100 r.p.m.）を使用し、先ずJ P II 第1液で1時間溶出試験を行ない、その後J P II 第2液で溶出試験を行なった結果を（表1）に示す。

（表 1）

製剤名	溶 出 率 (%)															
	5分	10分	15分	20分	30分	40分	50分	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間	6時間	7時間	8時間	9時間
実施例1	—	30	—	34	36	37	38	39	56	68	76	82	86	90	93	—
実施例4	—	—	—	13	—	—	27	51	65	75	83	89	—	—	—	—
市販の製剤	35	68	92	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

～6～

～5～

2. 溶出試験（その2）

この発明の実施例で得られた製剤と市販のコーティング錠剤（100mg錠）とを、USP XX 試験（100 r.p.m.）を使用し、J P II 第1液（以下方法Aと略称）またはJ P II 第2液（以下方法Bと略称）で溶出試験を行なった結果を（表2）に示す。

（表 2）

製 剤 名	方 法	溶 出 率 (%)							
		0.5	1	2	3	4	5	6	7
実施例1 (A)	A	—	25	40	48	55	63	68	73
実施例2 (A)	B	—	28	46	60	73	81	88	93
実施例2 (B)	B	—	27	42	53	63	73	78	88
実施例2 (C)	B	—	23	33	42	51	56	63	67
実施例3 (85%エタノール)	B	—	29	52	66	70	77	81	83
実施例5 (80%エタノール)	B	—	41	64	78	87	94	97	98
実施例5 (300mg)	A	—	33	49	59	66	75	77	—
実施例5 (400mg)	A	—	33	45	54	62	67	72	—
実施例6	A	—	35	47	57	63	69	73	77
市販の製剤	A	100	—	—	—	—	—	—	—

～7～

3. 犬での血中濃度試験

この発明の実施例1(イ)で得られた製剤1錠と市販のコートイグ錠剤(100mg錠)1錠とをそれぞれ3匹のビーグル犬に投与後、血中のチアラミド濃度をガスクロマトグラフィーにより測定した結果を(表3)に示す。

(表 3)

製 剤 名	血中のチアラミド濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					
	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間
本発明の製剤	0.5	3.0	4.0	2.9	2.5	2.4
市販の製剤	1.5	4.8	2.7	0.4	0.4	0.3

4. 人での有効性試験

この発明の実施例6で得られた製剤(塩酸チアラミド220mgを含有)を1錠ずつ12人の男性の志願者に経口投与し、一方市販のコートイグ錠剤(100mg錠; 塩酸チアラミド110mgを含有)を1錠ずつ12人の男性の志願者に6時間間隔で合計2錠経口投与する。最初の投与後、血中のチアラミド濃度を経時的にガスクロマトグラフィー

- 8 -

ール6000(7重量部)を90~99%V/Vエタノール水溶液に溶解した液を練合液として、練合する。これを40℃で10時間通風乾燥し、微粒後(粒度分布は約800 μ ~50 μ)メチアリン酸マグネシウム(1重量部)と混合し、打錠用粒状物とした後、1錠当たり200mgに製錠する。こうして得られた製剤は、常法により細衣錠またはフィルムコーティング錠に包いてもよい。

(イ) 塩酸チアラミドを含有する速溶性組成物部分

の製法

塩酸チアラミド(14.3重量部)、乳糖(67重量部)およびコーンスターチ(17重量部)を混合後、メトローズ(1重量部)を蒸留水に溶解した液を練合液として、練合する。これを乾燥、整粒後メチアリン酸マグネシウム(0.7重量部)と混合し、粒状物を製する。

(イ) 速溶性組成物部分と遅溶性組成物部分とから

なる持続性製剤の製法

上記(イ)で得られた錠剤を内核とし、これを覆う様に上記(イ)で得られた粒状物を外層に配し、プレス

- 10 -

一により前記した結果およびその際の血中のチアラミド濃度をグラフに表わして面積から計算した結果をそれぞれ(表4)および(表5)に示す。

(表 4)

製 剤 名	血中のチアラミド濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)							
	1	2	4	6時間	8	10	12	24
本発明の製剤	0.26	0.29	0.24	0.14	—	0.13	0.10	0.08 0.02
市販の製剤	0.46	0.33	0.09	0.03	0.37	0.35	0.12	0.03 0.01

(表 5)

本発明の製剤: $2.59 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{時間}$ (平均)

市販の製剤: $2.58 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{時間}$ (平均)

次にこの発明を実施例により説明する。

実施例1

(イ) 塩酸チアラミドを含有する遅溶性組成物部分

からなる持続性製剤の製法

塩酸チアラミド(55重量部)、エチルセルロース(15重量部)および乳糖(22重量部)を16メッシュの篩にかけ10分間混合後、マクロゴ

- 9 -

コート打錠機で1錠当たり550mgの有核錠を製造する。この有核錠をポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(7重量部)およびエタノール(93重量部)からなるコーティング液で1錠当たりの被覆面型分の重量が10mgになるまでスプレーコーティングする。

実施例2

実施例1(イ)において塩酸チアラミドを含有する速溶性組成物部分からなる持続性製剤の製造の際に、エチルセルロースおよび乳糖の量を下記の通り変えて使用した。

	(A)	(B)	(C)
エチルセルロース	5重量部	8重量部	22重量部
乳 糖	32重量部	29重量部	15重量部

実施例3

実施例1(イ)および2において塩酸チアラミドを含有する速溶性組成物部分からなる持続性製剤の

- 74 -

- 11 -

製造の際に、エタノール水溶液として、80多ま
たは85% V/Vエタノール水溶液を使用した。

実施例4

実施例1(イ)で得られた素錠を、ヒドロキシプロ
ピルメチルセルロースフタレート(74重量部)、
トリアセチン(04重量部)、インプロピルアル
コール(46.1重量部)およびジクロロメタン
(46.1重量部)からなるコーティング液で、1
錠当りの被膜固型分の重量が4.0gになるまでス
プレーコーティングした。

実施例5

塩酸チアミド(55重量部)、エチルセルロー
ス(175重量部)、乳糖(20重量部)、マク
ロゴール6000(65重量部)およびステアリ
ン酸マグネシウム(1重量部)を用いて実施例1
(イ)と同様に処理して、1錠当り300mgおよび
400mgの製剤を得る。

実施例6

実施例5で得られた400mg素錠をヒドロキシプ
ロピルメチルセルロースのコーティング液で、1

錠当りの被膜固型分の重量が1.2gになるまでコ
ーティングした。

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁護士 青木 高

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☒ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.